Aus dem Neurologischen Ambulatorium an der
Medizinischen Universitäts-Poliklinik Basel
(Direktor : Professor Dr. R. BING)

Die Pathogenese der Migräne

(Eine Übersicht über die Erklärungsversuche des hemikranischen Syndroms).

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von
MAURICE D. ELKIND
aus
NEW-YORK (U.S.A.)

Imprimerie A. KNECHT, Mulhouse - 1936

Aus dem Neurologischen Ambulatorium an der
Medizinischen Universitäts-Poliklinik Basel
(Direktor : Professor Dr. R. BING)

Die Pathogenese der Migräne

(Eine Übersicht über die Erklärungsversuche des hemikranischen Syndroms).

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

MAURICE D. ELKIND

aus

NEW-YORK (U.S.A.)

Imprimerie A. KNECHT, Mulhouse - 1936

Von der medizinischen Fakultät der Universität Basel
genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. R. BING

Tag der Promotion: 5. Dezember 1936.

R. UNIV
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern in Liebe und Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546701_0031

Aretaeus von Kappodocien, gegen Ende des ersten Jahrhunderts, n. Chr., war der Erste, das Kopfwehbild, das wir nach modernen Kriterien als Migräne erkennen, von den übrigen zu unterscheiden. Dies geschah zu einer Zeit, wo die grundlegenden Versuche gemacht wurden, diese sehr umfängliche Gruppe ganz verschiedenartiger Störungen einzuteilen, welche das «Kopfwehbild» umfassten. Er beschrieb genau die Intensität der Anfälle, die meistens auf eine Seite beschränkten Schmerzsymptome, die Beziehung zu Magendarm-Erscheinungen wie Uebelkeit und Brechen, und dass das Vorkommen immer einen mehr oder minder regelmässigen Verlauf einschlägt. Er nannte diese Art Kopfweh «Heterocrania». Ungefähr fünfzig Jahre später wurde es von *Galen* «Hemicrania» geheissen. Aber die Bezeichnung musste im Laufe der Jahrhunderte beträchtliche Aenderungen erfahren. Von den Römern, als «Hemicranium» übernommen, wurde es durch spätere Abkürzung und Vereinfachung zu «Hemigranea», «Emigranea», und schliesslich «Migranea». Heutzutage wird der französische Ausdruck «Migraine» im allgemeinen gebraucht.

Galen befasste sich mit den ätiologischen Faktoren, und, entsprechend der derzeitigen Einstellung zur Körperphysiologie, beruhte seine pathogenetische Erklärung auf der Annahme einer humoralen Grundlage, nämlich des Einflusses der schwarzen Galle auf das Gehirn. Ihm imponierte das mit dem Kopfweh zusammenhängende Erbrechen von Galle sehr, und er glaubte dieses gleichzeitige Vorkommen einer zwischen Darm und Kopf bestehenden Sympathie zuschreiben zu müssen. Dem damaligen Stand der Wissenschaft nach, stellten die grossen Nerven die Verbindung zwischen Magen und Gehirn her.

Der Erste, eine Einteilung des Kopfwehes auf sich zu nehmen, war *Alexander Trallianus*, der drei Gruppen, nach aufsteigendem Grad der Schwere, unterschied: «Cephalalgie», «Cephalae» und «Hemikranie». Interessant ist, dass er immer noch die *Galensche* Gallentheorie lehrte.

Eine für unsere Begriffe wenig verständliche Erklärung stellt *Serapion*, 1550, auf, der Kopfweh auf die Absonderung verschiedener heisser und kalter Effluvien zurückführt, die im Verdauungstraktus gefunden und von dort aus zum Kopfe transportiert werden.

Einen bedeutenden Dienst leistete *Charles Lepois*, 1618, der die Symptome des in Erbrechen ausgehendem fronto-parietalen Kopfwehs klar und logisch darlegte. Dabei führte er den Zustand auf seröse Ergüsse zurück, die durch die Winde aus dem Westen, und anziehende Regenstürme ausgelöst werden.

Nun trat bis *Fernel*, 1637, mit seinen wichtigen Veröffentlichungen, ein Stillstand in der Migränengeschichte ein. Zum ersten Mal wurde erkannt, dass Kopfweh keine Krankheit sei, sondern bloss ein Symptom. Er verlegte die Störung in das zerebrale Organ — in seine Kanäle und Gänge. Als Hauptgrund beschuldigte er die Galle.

Die Ideen von *Lepois* wurden von *Wepfer* weiter entwickelt, der die Migräne als eine hemikraniale Erregung auf Grund einer Blutstauung, Gefässerweiterung, und behinderter Flüssigkeitresorption erklärte.

Von *Tissot*, 1813, wurde besonders hervorgehoben, dass die Anfälle oft in Erbrechen ausgingen, der Zustand durch Dyspepsie verschlimmert wurde, und dass die Symtome häufig durch Stomachica erleichtert wurden. Eine vom Magen auf den fünften Nerv übergehende Erregung schien ihm am naheliegensten, aber er vermochte nicht, den genauen Vorgang zu erraten.

Die Mitte des neunzehnten Jahrhunderts verzeichnete bekanntlich viele Entdeckungen und Meinungsänderungen in der Medizin. Dies hatte auch auf die Auffassung der Migräne grossen Einfluss. Hier seien besonders die Namen von *Du Bois Reymond* und *Moellendorff* mit ihren ausschlaggebenden Befunden im Gebiete der Neurophysiologie, worauf ich später noch eingehen werde, hervorgehoben.

Sehr aufsehenerregend war seinerzeit die Annahme *Liveing's*, 1873, (46), der den Ausdruck «Nervensturm» als Erklärung für die Migräne zu einem geflügelten Wort machte. Uns vielleicht noch bedeutungsvoller erscheint seine diesbezügliche Beobachtung im Zumammenhang mit dem Status convulsivus.

Von allen sich mit dieser Störung befassenden Autoren wurde der hereditäre und familiäre Charakter der Migräne betont. Die *Mendelische* Eigenart der Migräne wurde von *Buchanan* (14) näher untersucht, der auf vier Beobachtungen fussende Ergebnisse veröffentlichte.

1. *Mutter oder Vater migräneleidend.*

Die Gruppe bestand aus den Nachkommen von hundert Familien: darunter befanden sich 143 Kinder mit, und 488 ohne Migräne. Verhältnis 3,13:1.

2. *Migräneanfällige Eltern mit epileptischen Kindern.*

Diese Gruppe aus sieben Familien mit im ganzen zehn Kindern von entweder lediglich Epilepsie, oder an einem Migräne-Epilepsie-Syndrom leidend, und noch 37 Kindern ohne Zeichen von Migräne oder Epilepsie. Verhältnis: 3,17:1.

3. *Kreuzung von Individuen mit dominanter Migräne.*

In diese Rubrik reihte Buchanan 17 Familien ein, bei welchem die Migräne weder beim Vater noch bei der Mutter vorhanden war, aber gegebenenfalls bei Bruder, Schwester, Mutter, oder Vater der Eltern der betreffenden Familie. Die Feststellung ergab 30 Kinder mit, gegen 85 ohne Migräne. Verhältnis: 2,83:1.

4. *Beide Eltern migräneleidend.*

Es wurden drei Familien untersucht, bei welchen bei beiden Eltern Migränesymptome vorhanden waren. Die Zahl der Kinder betrug 15. Zwei reine Typen wurden gekreuzt und alle Nachkommen erwiesen sich als migräneleidend. Die Zahl sämtlicher untersuchter Kinder belief sich auf 198 migränöse, und 610 nicht migränöse. Verhältnis: 3,01:1. «Der Beweis, dass ein Mendelsches Moment beim Auftreten die Migräne tätig ist, soll durch diese Studien erbracht sein.»

Nach *Flatau* (31) spielt die hereditäre Veranlagung die grösste Rolle. Unter dieser Heredität verstehen wir eine angeborene Neigung zu pathologischen neurometabolischen Vorgängen, mit anderen Worten eine Art «kongenitaler neurotoxischer Diathese». Des weiteren führt er an, dass sie gewöhnlich durch die mütterliche Linie vererbt wird, da in 79 v. H. der Fall ihre Anwesenheit bei der Mutter nachgewiesen werden konnte. Ihm zu Folge taucht die väterliche Erbmasse in ungefähr 21 v. H. auf. In einer Gruppe migräneleidender Frauen fand er, dass 63 v. H. von der Mutter, 30 v. H. vom

Vater, und die übrigen von beiden Eltern die Störung ererbt hatten. *Moebius* (50) ist der Meinung, dass über die Wichtigkeit der Beziehung der gleichartigen Vererbung zur Migräne kein Zweifel bestehen kann. In der Frage, ob die ererbte Anlage die «conditio sine qua non» sei, liegt die einzige Schwierigkeit. In 90 v. H. der Vorfahren findet er die Störung; dabei hat er den hereditären Faktor mitunter fünf Generationen verfolgt. In einer Familie aus sieben Gliedern zeigte jedes einzelne Andeutungen der Krankheit.

Die von *Flatau* angegebene Inzidenz in Bezug auf mütterliche und väterlicher Vererbung bestätigend, finden wir ein folgendes, von *Allan* (1) über 544 Patienten verfügendes Studium.

Tabelle 1. Auf 544 Migränepatienten sich beziehendes Studium.

	Männer		*Frauen*	
	Zahl	*v. H.*	*Zahl*	*v. H.*
Vater mit Kopfweh behaftet	29	19	72	18
Mutter mit Kopfweh behaftet	74	49	208	53
Beide mit Kopfweh behaftet	34	22	85	22
Beide nicht mit Kopfweh behaftet	16	10	26	7
	153		391	

Die Tabelle erlaubt auch einige andere interessante Schlüsse. Was die Verteilung nach Geschlecht anbelangt, überwiegen die Frauen in einem Verhältnis von 2,5:1. Man kann sagen, dass diese Mehrheit, wenn auch nicht übereinstimmend, sich durch fast jede sich mit der Sache befassende Statistik bestätigt wird. *Bassoe* (5) hielt dies für eine unantastbare Festlegung, welche wenig Unsicherheit über die Geschlechtsverbundenheit der Migräne in ihrem hereditären Verlauf erlaubt.

Von *Ely* (29) wurde das Problem vom Standpunkt der Personen aufgegriffen, die migräneleidend waren oder krampfartige Anfälle zeigten.

Tabelle 2. Studium der Anamnesen an Migräne und krampfartigen Anfällen leidender Personen.

Eltern mit Migräne	104	80,1	5,7
Eltern mit konvulsiven Störungen ..	171	60,8	14,03
Normale Patienten	100	17,0	nicht angegeben

Aus seinen statistischen Studien zog *Ely* den Schluss, dass die Migräne der gemeinsame «morbid ancestor» der Migräne und auch der Epilepsie darstellt. Durch die ererbte Neigung zu Migräne wird eine stärkere Diathese zur Entwicklung idiopathischer konvulsiver Störungen als durch frühere unter den Vorfahren aufgetauchte epileptiforme Anfälle. Darüber, dass diese Schlüsse sehr aufsehenerregend sind, und dass sie durch viele ähnliche Statistiken bestätigt werden, sind sich die meisten Autoren einig, jedoch bleiben sie darauf bestehen, dass sie vorderhand nur als eine sehr interessante Beziehung angesehen werden dürfen, denn die Zahl der durchgegangenen Fälle ist viel zu klein, solch weitgehende Schlüsse zu erlauben wie die von *Ely* verfochtenen. ,

Nun kommen wir zur Mitte des neunzehnten Jahrhunderts, wo die vielen neuen Entdeckungen im Bereiche der Neurophysiologie und Neuroanatomie in der Migränefrage auftauchten. Von diesem Umschwung mitgerissen, versuchte *Claude Bernard* (34) die neuen Befunde auf die Ursache und den Mechanismus der Störung zu beziehen, indem er Forschungen über das auto-

nome Nervensystem und über die Folgen einer Reizung des Ganglion cervicale superior ausführte. Auf seiner Veröffentlichung wurzelt eine der bedeutendsten pathogenetischen Erklärungen des Problems — die des vasomotorischen Ursprungs. Im Jahre 1860 fiel *Du Bois Reymond* (27), welcher selbst migräneleidend war, ein bedeutender Zusammenhang zwischen dem Ergebnisse Bernards und seinem eigenen Zustand auf. Aus diesem Anlass stellte er die Hypothese eines «Tetanus, der Gefässmuskeln der leidenden Kopfhälfte, oder Tetanus im Gebiete des Halsteiles des entsprechenden Sympatikus» auf. Die Ursache der Schmerzen sei der Druck der krampfhaft zusammenziehenden Gefässmuskulatur auf ihre sensiblen Gefässnerven. Die Arteria temporalis auf der kranken Seite fühlte sich wie ein harter Strang an, während sie auf der gesunden Seite die normale Beschaffenheit darböte. Auch erkannte er den Pallor des Gesichtes, die Eingesunkenheit des entsprechenden Auges, und die Erweiterung der Pupille auf der kranken Seite. Diese angeführten Phänomene sollen, nach seinen Worten, auf einen Reizzustand des Halssympathicus beruhen, aber gegen Ende des Anfalls träte ein lebhaftes Wärmegefühl, und auch eine durch die Hand wahrnehmbare Temperaturerhöhung auf. Diese beweise eine sekundäre Relaxation der Gefässwände. Er habe auch durch Druck auf die Gegend des obersten und bisweilen auch des mittleren Halsganglion eine ausgesprochene Schmerzhaftigkeit während und nach dem Anfalle bemerkt. Er bezeichnet diesse Fälle, «Hemicrania sympathico-tonica», und bestand darauf, dass sie nicht als «Neuralgien im eigentlichen Sinne des Wortes, sondern als eine Erkrankung des Halsteiles des Sympathicus oder dessen spinalen Centrums» zu betrachten sind. *Eulenburg* und *Guttman* (8) beobachteten mehrere, denselben Typus aufweisende Fälle, und sahen gegen Ende des Anfalls, in Verbindung mit Temperaturerhöhung, eine Verengerung der Pupille. *Brunner* (13) fand auch eine ausgesprochene Schmerzhaftigkeit bei Druck auf die Gegend des obersten und des mittleren Halsganglion.

Ungefähr acht Jahre nach der Hypothese von *Du Bois Reymond* nimmt *Moellendorff* (51) eine arterielle Hyperämie, mit einer Gefässerweiterung im Gebiete des Halssympathicus an, im Gegensatz zu der Auffassung Du Bois', der eine Gefässverengerung im Schmerzanfall angab, und sie als Ursache der Hemikranie andeutete. Zum Beleg seiner Theorie hebt er folgende, in Betracht zu ziehende Momente hervor: die Kompression der Carotis der leidenden Seite bewirkt «wie durch Zauber» ein momentanes Verschwinden des Kopfschmerzes. Beim Nachlass der Kompression kehrt mit der nächsten Pulswelle der Kopfschmerz wieder zurück. Gerade umgekehrt steht es, wenn man auf der gesunden Seite einen Druck auf die Carotis ausübt, nämlich die Schmerzen nehmen zu. Für die Rolle der arteriellen Hyperämie spricht auch der Zustand des Augenhintergrunds. Dieser weist eine zentrale Erweiterung der Netzhautgefässe, sowie der Aderhaut auf und sieht lebhaft scharlachrot aus. Er nahm auch eine Verlangsamung des Herzschlages auf 48 bis 56 Schläge in der Minute wahr. Bei Betastung war die Radialis klein und starr, wie zusammengezogen, im Gegensatz zur weichen Elastizität der Carotis. Die Extremitäten waren kalt und beide Pupillen verengt. Diese Ansicht Moellendorffs postuliert einen von ihm als «Hemicrania sympathico-paralytica» bezeichneten Zustand.

Bei der näheren Betrachtung der auf die Migräne bezogenen angio-spastischen und angio-paralytiken Mechanismen leuchtet es ein, wie dieselben beim

idiopathischen konvulsiven Zustand tätig sein würden. Je nachdem ob die Erweiterung oder die Verengerung überwiegt, hätten wir die sogenannte «rote beziehungsweise weisse Form» der Migräne. *Bing* (10) sieht die Schlüsse von Du Bois-Reymond und Moellendorff als hinfällig an, die eine vasokonstriktorische und vasodilatorische Migräne unterscheiden, indem er sagt, dass nach neueren Kenntnissen die Spasmen der Hirngefässe durchaus nicht denen des übrigen Körpers entsprechen. Infolgedessen ist der Begriff der weissen und roten Migräne vollständig unbegründet.

Es wird allgemein angenommen, dass der jeweilige Tonus der Hirngefässe zum grössten Teil unter der Herrschaft des Ganglion cervicale superior steht. Hier wäre es vielleicht am Platze, einen Fall *Vallery-Radots* und *Blamoutiers* (75) anzuführen, der Zeichen einer Irritation dieses Ganglion zeigte. Dieser war durch ausgesprochene Lakrimation, Stauung und Schwellung der Conjunctiva, Abfliessen einer klaren, wässrigen Flüssigkeit aus dem rechten Nasenloch, hochgradig gedunsenes Gesicht, an Hals und Brust erscheinende und verschwindende Erythemflecke und starke Schweissabsonderung gekennzeichnet. Alle diese Symptome waren auf der rechten Seite besonders stark ausgeprägt. Der Zusammenhang mit dem vegetativen Nervensystem wird dadurch noch erhärtet, dass eine Behandlung mit kaltem Umschlage oder Eis wirksam war. Obgleich die damit gebotene Erklärung klar und bestimmt lautet, müssen wir vor Augen halten, dass das klinische Bild keineswegs einheitlich ist, und so wird es ausserordentlich schwierig sein, alle Symptome einer Dysfunktion des genannten Ganglions zuzuschreiben. Durch die Ermangelung vieler der theoretisch zu erwartenden Erscheinungen wird diese Behauptung noch weiter geschwächt.

Die vaskuläre Hypothese hat zu ausgedehnten Beobachtungen und Diskussionen Anlass gegeben. Eine gewisse Anzahl der Fachleute glauben an eine direkte Erregung der glatten Muskulatur der Hirnschlagadern, worauf wir später eingehender zurückkommen werden. Noch viel mehr Anhänger hat sich die Auffassung erworben, dass eine Reizung des autonomen Nervensystems mittels eines vorläufig unbekannten, im Blut kreisenden Stoffes an dem angio-spastischen Zustand schuld sei. Nach Forschungen über das Vorhanden- oder Nichtvorhandensein gewisser Substanzen im Blutstrom berichten *Storm van Leuuwen* und *Zeydner* (78) über einige sehr interessante Feststellungen. Dem Blut von dreizehn Patienten behaupten sie gewisse vasoconstriktorische Substanzen entnommen zu haben. In dieser Gruppe befanden sich neun an Asthma, zwei an intensiver Urticaria, einer an idiopathischen Krampfanfällen, und einer an Migräne leidend. Wie später ausgeführt wird, ist es endgültig bewiesen worden, dass zwischen diesen Zuständen ein Zusammenhang besteht. Als Kontrolle dienten zehn normale Menschen. Die vasokonstruktorischen Stoffe wurden folgendermassen aus dem Blut hergestellt. Venöses Blut wurde in 95prozentigen Alkohol aufgefangen, der Alkohol verdunstet und der Rest in physiologischer Salzlösung gelöst. Bei Eintauchen von Streifen glatter Muskulatur in diese Flüssigkeit ergab sich eine Kontraktion. Nach ähnlichen Versuchen, konnte *Kaemmerer* (38) diese Resultate befestigen. Daraus zog Letzterer den Schluss, dass Migräne und verwandte Störungen auf einem durch gewisse im Blut kreisende Substanzen hervorgerufenen Angiospasmus zurückzuführen ist. Nach neueren Untersuchungen scheint es, dass diese Substanz ein Amin ist, das durch den Eiweissabbau ins Blut geliefert wird. In Hinsicht auf ihre Wirkung und Ab-

stammung sind zwei Amine naheliegend — Histamin, ein vasokonstriktorisches, und Tyrosin, ein vasodilatorisches. Gegenwärtig neigt man der Anschauung, dass bei der Migräne das Histamin in Bezug auf seine Wirkung überwiegt.

Wie dies experimentell erwiesen wurde, zeigt folgendes: ein Auszug aus dem Blut verschiedener Individuen wurde hergestellt, und zwar in jedem Fall eine Menge entsprechend 4—12 cc. Blutes. Bei allen Asthmapatienten, ausser einem, bei allen Urticariapatienten, und bei dem einen Patienten mit Migräne, zeigten die respektiven Auszüge eine deutliche Fähigkeit Darmmuskelstreifen in Erregung zu setzen. Dagegen blieb diese Wirkung bei Auszügen normalen Blutes aus. Es liess sich berechnen, dass ein Liter des Blutes des betreffenden Patienten eine Menge des «unbekannten Giftes» enthielt, welche in ihrer Wirkung 2—5 mg Pilocarpin entsprach. Der Patient mit krampfartigen Anfällen lieferte einen Auszug, dessen Wirkung jedoch viel milder war.

Im Sinne eines zugrundeliegenden Nervengiftes spricht auch *Curschmann* (17), der das für die Aufrechterhaltung des Kreislaufes nötige Gleichgewicht zwischen Vasodilatator- und Vasokonstriktorerregungen bekannt gibt. Jenes Gleichgewicht wird durch das autonome Nervensystem beherrscht und vermittelt. Bei Schwankungen des Ersteren treten Störungen auf, die das Migränebild geben können. Dem Verfasser nach kann Asthma erzeugt werden, falls die Schwankungen auf das respiratorische System Einwirkung haben. Beim Angreifen auf den abdominellen Kreislauf sehen wir Krämpfe und ähnliche Störungen des visceralen Funktion. Unter der Bezeichnung «vasotropische Neurosis» hat er alle diese Phänomene zusammengestellt, womit besagt wird, dass sie auf eine einzige gemeinsame Ursache zurückzuführen sind. Curschmann ist der Meinung, dass viele verschiedene Momente auf das vasomotorische Gleichgewicht einwirken können, wie etwa psychische, gesichtlich, thermische und toxische Reize.

Richter (62) geht zur Erklärung des Migräneanfalles von den Pal'schen Gefäss-Krisen aus, und nimmt als Grundlage derselben eine durch Erhöhung des Sympathikotonus im unteren Zervikalganglion bedingte zerebrale Gefässkrise an, und zwar im Gebiet der Arteria vertebralis. Hierbei muss man der Beziehung (vaskuläre) zwischen den Vertebral- Basilar- und hinteren Zerebalarterien einerseits, und dem Stammganglion, Cerebellum, und Area striata andererseits Rechnung tragen. Bei krankhafter Funktion der Arteria vertebralis, welche durch die ihr zugehörige Arteria zerebri posterior den Okzippitallappen versorgt, sollen die optischen Erscheinungen der Migräne auftreten. Dagegen seien durch Störung der Gefässversorgung des Pons, der Medulla oblongata, und eines Teiles des Zwischenhirns die anderen Erscheinungen zu erklären. Gegen diese Annahme glaubt *Redlich* (61) anführen zu müssen, dass die associerten Erscheinungen der Migräne nicht selten unbedingt auf Rindenpartien verweisen, die dem Gefässgebiet der Arteria carotis, respektive der Arteria fossae Sylvii zugehören. Bezüglich des scintillierenden Skotoms und der Hemianopsie, die nach Kopfweh, namentlich bei der Migräne, auftreten können, schlägt *Ehlers* (28) vor, dass ein Spasmus der Arteria cerebralis posterior, mit folglicher Ischemie der Calcarina, die Ursache sei. Nachträgliche Vasomotorparalyse mit Dilitation der Arteria kann dabei zu Druck auf den auch in der Fossa interpeduncularis liegenden Nervus oculomotorius führen. In diesen Zusammenhang sei erwähnt, dass *Chalmers*

(15) ein Engorgement der Fundusadern, zusammen mit kontrahierten, nicht sklerotischen Arterien, während Migräneanfällen wahrnahm. Eine etwas andere Meinung vertritt *Vallery-Radot* (79), nämlich, dass die Migräne auf einem falschen Gleichgewicht im vegetativen Nervensystem beruht. Die krankhaften Erregungen, die in den sympathischen Zentren stattfinden, sollen einen Angiospasmus erzeugen, der das Migränebild veranlasst. Er fand, dass diese Labilität des autonomen Nervensystems von der einen Generation auf die nächste vererbt werden kann.

Muck (54) gelang es bei seinen Migränepatienten zur Zeit der Anfallsbereitschaft, durch forcierte Atmung (Hyperventilation) Migräneschmerz auszulösen. Die Hyperventilation verursacht zunächst Ansäuerung, später Alkalisierung des Organismus durch Kohlendioxydaustreibung und, gleichzeitig eine mittelbare mechanische Einwirkung auf die Gefässwände. Nach eingehenden Untersuchungen über den CO_2-Gehalt, und das PH des Blutes in Beziehung zur Migräne, fanden *R.* und *S. Weissmann-Netter* (81), dass während und zwischen den Anfällen keine Aenderungen dieser Eigenschaften nachweisbar waren, wogegen einige Stunden vor dem Anfall eine unkompensierte Alkalose auftrat. Sie gaben auch bekannt, dass eine Hyperventilation einen Migräneanfall ergeben kann, wahrscheinlich wegen des übermässigen Kohlendioxyd-Verlustes.

Als weiterer Beleg für die enge Verknüpfung der vaskulären Reaktionen wurde der sogenannte vasokonstriktorische Nasalreflex bei an Migräne und Menieres Symptom-Komplex leidenden Patienten angewendet. Dieser Test wird in einem mit Adrenalin bepinselten Schleimhautareal («weisse Strich») ausgeführt. In mehr als 15.000 Einzelversuchen ergab sich bei den Kontrollen nach Bestreichung der adrenalinisierten Nasenschleimhaut eine vorübergehende Vasodilatation. Aber bei 80—90 v. H. seiner, von idiopathischen konvulsiven Störungen, bei fast allen von Hemicraniasympathicotonia (echter Migräne) wie auch an Menieres Syndrom leidenden Patienten, konnte *Muck* (53) als Ergebnis derselben Probe eine scharf abgegrenzte, weisse Linie beobachten. Der Autor kommt dabei zum Schluss, dass die beiden Zustände auf einen durch Erregung des sympathischen Nervensystems erzeugten Vasospasmus zurückzuführen sind.

Von *Machay* (48) werden die sehr aufschlussreichen Bemerkungen gemacht, dass der Migräneanfall nur vorübergehend sei, dass er mit oberflächlichen, vasomotorischen Veränderungen im Gesicht zusammenhänge, und dass ausgesprochene Linderung der Einverleibung vasomotorischer Mittel folgt. Diese Tatsachen tragen viel dazu bei, ihn zu überzeugen, dass irgend ein Kreislaufmoment im Spiele ist.

Davon, dass eine bis zu fünf Pfund betragende Gewichtszunahme während eines Anfalles auftreten kann, leitet *Leischner* (63) die wichtige Rolle des vegetativen Nervensystems ab. Die zunehmende Körpermasse schreibt er einer zentralen Störung des Wasserumsatzes zu. Wegen der Häufigkeit von Polyurie und narkoleptischen Symptomen, müssen wir dieser Hervorhebung viel Bedeutung beimessen. Imponiert von dem in vieler Hinsicht Uebereinstimmen der Migräne mit angioneurotischen Oedem, stellt er die Theorie auf, dass das Migränebild durch ein lokales angioneurotisches Oedem des Cerebrum verursacht ist, dass ihrerseits einem die den zerebralen Kreislauf beherrschenden neuraxialen Zentren erregenden Einfluss zuzuschreiben ist.

An Hand folgender Tatsachen kommt *Bing* (10) zum Schluss, dass die Migräne auf Gefässspasmen im Gehirn beruht, oder, fachmännisch ausgedrückt, dass die Hemikranie eine «vasokonstriktorische Neurose» darstellt. Zunächst haben wir die kurzdauernden Fokalsymptome «(Hemiparesis, Hemianopsie, Aphasie, usw.) mit begleitenden Paresthesien». Vergesellschaftet damit treten überaus häufig andere entsprechende Anzeichen, wie vasomotorische Angina pectoris und «dead fingers». Im gleichen Sinne sprechend und unserer Beobachtung direkt zugänglich sind die ophtalmoskopischen Befunde am Fundus während der Anfälle. Weiterhin wurden am Sektionstisch manche Thrombose der Gehirngefässe und mancher Hirnerweichungsherd nach vorausgehenden ungewöhnlich heftigen Migräneanfällen aufgedeckt. Nach diesem Autor ist keine andere Theorie imstande, diese Daten befriedigend zu erklären.

Nähere Untersuchungen haben sich mit den Substanzen befasst, welche möglicherweise einen Einfluss auf die vegetativen Nervenzentren ausüben könnten, welche letztere die Verteilung des im Körper kreisenden Blutes beaufsichtigen. Ueber dieses Thema existiert schon eine umfangreiche Literatur. Auf der einen Seite wird angenommen, dass aus verschiedenen Foci aufgenommene toxische Produkte eine Störung in der zirkulatorischen Regulation hervorrufen können. Eine andere Erklärung lautet, dass ein Missverhältnis zwischen gewissen anorganischen Salzen, namentlich Calcium und Kalium, im Spiele sein kann. Auf diesem Gebiet hat sich eine leidenschaftliche Polemik entwickelt, aber «bis gründliches Verständnis über die Wirkung dieser Salze geschaffen wird, darf man sich nicht erlauben, bestimmte Schlüsse zu ziehen. Gegenwärtig besteht diesbezüglich viel Unklarkeit.» Nach Einspritzungen von Calcium in den Blutstrom konnte *Billigheimer* (9) eine pharmokologische Aehnlichkeit des Calciums mit Adrenalin feststellen. Darauf schloss er, dass Ersteres auch ein sympathischer Stimulant ist, indem es eine Verengerung der Blutgefässe, eine Erhöhung des Blutdruckes, eine Vermehrung des Tonus und eine Vertiefung der Inspiration veranlasst; der Puls wird verlangsamt. Dagegen teilt *Berencsy* (7) von einer initiellen Pulsverlangsamung, Pupillenverengerung und Blutdruckerniedrigung mit. Er neigt mehr zur Annahme einer parasympathisch ähnlichen Wirkung. Schwer zu deuten sind die Ergebnisse *Gaeisbocks* (33), der, nach Calcium Einspritzungen, eine Miosis, eine Erweiterung der Fissura palpebralis, und auch ein Hervorstehen des Bulbus oculi beobachtete. Vielleicht von Bedeutung sind die Experimente ex juventibus von *Rothlin* (65), der, bei vagotonischen Zuständen Calcium darreichte. Nach der Eingabe wurden alle Symptome deutlich erleichtert.

Titajew und *Unik* (74) betonen besonders, dass, ausser wenn Calcium in genügender Menge im Blute vorhanden ist, die Vasokonstriktoren nicht wirken können. Nach ihrer Ansicht ergibt eine grosse Verminderung des Ca-Gehalts eine Vasodilatation.

Diesbezüglich sind andere Angaben widersprechend. *Davanzo* (22), zum Beispiel, berichtet, dass das Blutcalcium bei der Mehrzahl von 80 sympathicotonischen Patienten, unter der Norm war, während bei anderen Zuständen, namentlich denen die durch Vagotonia ausgezeichnet waren, Calcium viel reichlicher vorhanden war. Gerade das Gegenteil geben *Popovicin* und *Popescu* (60) an, die, nach einer Reizung des Sympathikus, einen Anstieg

des Calciums konstatieren. Dabei veraursachte eine Reizung des Vagus eine Abnahme des Calciumspiegels.

Sterlin (63) hat sich für die Beziehung zwischen Störungen der Funktion der Epithelkörperchen und Aenderung des Ca-Gehaltes bei Migräne interessiert. Er stellt die Meinung auf, dass krankhafte Prozesse in den mit dem Calciumspiegel eng verknüpften Parathyreoiden eine Ursache der Migräne darstellen können.

Nebenbei sei bemerkt, dass *Peritz* (57), ausser einer Erhöhung des Ca, auch einen Anstieg des K-Gehaltes des Blutes von Migränenpatienten nachweisen könnte.

Nach einer Musterung der zum grössten Teil unübereinstimmenden Anschauungen über die Bedeutung der anorganischen Blutbestandteile für die Migräne, müssen wir uns klar sein, dass diese Seite des Gegenstandes noch vollkommen im Dunkeln liegt. Daraus können wir keinen Aufschluss über das Problem erhalten, ob die Gefässphänomene der Migräne einer Erregung des vegetativen Nervensystems oder einer direkten Einwirkung auf die Gefässmuskulatur zuzuschreiben sind.

Zum Schluss, wenn wir alle sich auf die vasokonstriktorische Theorie der Migräne beziehenden Tatsachen zusammenfassen, müssen wir zugeben, dass sie als unmittelbare Ursache eine wichtige Stellung einnimmt. Die vorübergehende Natur der Symptome erhärtet die Theorie der kurzdauernden vaskulären Störung. Wo wir lange fortgesetzten Symptomen begegnen, können wir sie einer definitiven Gefässveränderung nach vielen Anfällen zuschreiben. Dies lässt sich tatsächlich durch Folgendes bestätigen: Je länger die Dauer des Angiospasmus ist, um so eher treten degenerative Veränderungen und bleibende Symptome auf. In der Literatur finden wir ja sehr viele Berichte über Arterienveränderungen nach lange andauernder Migräne. Hier sei noch hinzugefügt, dass in vielen Fällen anderweitige, zirkulatorische Störungen, wie etwa Angina pectoris, in Zusammenhang mit Migräne vorkommen.

Die nach der vasokonstriktorischen Theorie folgerichtige Therapie hat jedoch unverständliche Resultate ergeben. Linderung der Migräneschmerzen kann durch Mittel hervorgerufen werden, welche in ihrer Wirkung direkt entgegengesetzt sind, zumal durch gefässerweiternde und wiederum durch gefässverengende.

Eine grosse Anzahl der Autoren legen besonders Gewicht auf die Beziehung zwischen Allergie und Migräne. In der Untersuchung 1000 nicht ausgewählter Fälle fand *Ball* (3) bei 261 Familien eine Vorgeschichte von Migräne. Bei allen diesen Fällen zeigte die Migräne einen Zusammenhang mit allergischen Krankheiten. Seine Statistik stellt sich folgendermassen zusammen.

Tabelle 3.

In Zusammenhang mit	Asthma	60	22,9
»	Heufieber	35	13,4
»	Urticaria	73	27,9
»	Eczem	25	9,5
Migräne allein		70	26,8

Auch *Moloney* (52) ging näher in die Beziehung zwischen Allergie und Migränevererbung ein. Er untersuchte 428 beliebige Fälle, worunter sich 37 Migränefälle, 38 Fälle von einem offenbar psychogenen Kopfweh, 62 aller-

gische und 68 nichtallergische Personen befanden. Nach eingehender Betrachtung stellte der Autor fest, dass bei 47 v. H. der Migränepatienten, bei 18. v. H. der Patienten mit psychogenem Kopfweh, und bei 10 v. H. der nichtallergischen, nicht migränösen Kontrollen, allergische Erscheinungen vorhanden waren. Daraus ersehen wir, dass Allergie ungefähr vier Mal so häufig bei Migränefamilien und ungefähr 2¼ Mal so häufig bei psychogenem Kopfweh als bei den anderen Patienten war. Dann ergriff er das Problem von einem anderen Gesichtspunkt, und zwar studierte er das Vorkommen der Migräne in der Familiengeschichte der ganzen Gruppe. Eine Anamnese von Migräne konnte mindestens 3 Mal so häufig in den Familien der allergischen Patienten als in denen der Kontrollgruppe und der nicht allergischen Gruppe nachgewiesen werden. Die Zahlen beliefen sich auf 37 v. H. unter den allergischen Patienten, 13,2 v. H. in der nicht allergischen Gruppe, und 14,4 v. H. bei den Kontrollen. Die Untersuchung setzte er fort, indem er die Familiengeschichten seiner Patienten in Bezug auf die Häufigkeit von Migräne, Allergie, oder beiden Zuständen zusammen genau prüfte. Er stellte fest, dass 86,1 v. H. der migränösen Patienten eine solche Association unter den Familienmitgliedern aufwiesen, aber dies traf bei nur 28,9 v. H. der Patienten mit psychogenem Kopfweh, 25,2 v. H. der nicht allergischen Kontrollen, und 28,8 v. H. der weder migränösen noch allergischen Kontrollen zu.

So stellt sich heraus, dass in dieser Gruppe fast zweimal so viel migränöse Patienten als die mit psychogenem Kopfweh an Allergie; dreimal so viel migränöse Patienten waren allergisch als allergische Patienten migränös; beinahe fünfmal so viel migränöse Patienten waren migräneleidend als dies in der Kontrollgruppe der Fall war. Seine Zahlen lauteten, 31,4 v. H. der Migräneleidenden waren allergisch im Vergleich zu nur 18,1 v. H. der Patienten mit psychogenem Kopfweh; 14,5 v. H. der allergischen Patienten waren migränös gegenüber bloss 2,3 v. H. der nicht allergischen Kontrollen.

Balyeat (4) glaubte, dass viele Fälle von Migräne direkt einer Ueberempfindlichkeit gegen bestimmte Nährstoffeiweisse zugeschrieben werden können, und gab an, dass eine diese Proteine ausschliessende Diät die Symptome ungefähr 20,0 v. H. aller Patienten erleichtern konnte. Unter Anwendung verschiedener Eiweisse konnte er zeigen, dass eine beträchtliche Menge der Patienten gegen irgendeines überempfindlich war. Der Autor meint, dass allenfalls bessere Prüfungsmethoden noch höhere Zahlen ergeben würden. In diesem Zusammenhang ist noch die Arbeit von *Widal und seinen Mitarbeitern* über die Fähigkeit der Eiweisskörper Anfälle auszulösen, und die durch eine vegetarische Kost erhältliche Besserung erwähnenswert. Daraus schliessen sie, dass gewisse dieser Fälle einen « kolloidoclasischen » Schock darstellen, der auf einer verminderten oder abwesenden proteopexischen Funktion der Leber fusst, denn sie glauben durch diese « hemoclasischen » Krisen einen bestimmten Beweis einer solchen Ermangelung zu haben. Der Beweis besteht in der Einführung in den nüchternen Magen einer bestimmten Menge Eiweisses, gewöhnlich Milch wegen seiner Handlichkeit. Dies bringt sowohl eine Leukopenie, eine Umkehrung der Leukocytenformel, und einen Abfall des systolischen Druckes als andere verwickelte und weniger übersichtliche Phänomene zustande. Obiges wurde auch von *Brown* (12) in 25—30 Fällen versucht, wobei es sich zweifellos in einigen Fällen als wertvoll herausstellte, wo Störungen der Eiweissabsorption und Fixation vorhanden waren. Als unfehlbar kann der Text jedoch nicht

bezeichnet werden, denn es versagte bei etlichen unbedingt proteinogenen Fällen. Es scheint also, dass der Griff Wert hat falls das Ergebnis positiv ist, aber ein negatives Resultat schliesst eine eventuelle Proteinwirkung nicht aus. Theoretisch wichtig ist der Hinweis auf die Möglichkeit der Rolle eines abnormen Eiweissstoffwechsels in den einen, und einer spezifischen Ueberempfindlichkeit gegen tierische Proteinkörper in den anderen Fällen.

Curtis und *Brown* (12) verfechten die Rolle der Diät als Migräneursache, wenn sie auch nur von sekundärer Bedeutung sei. Von ihnen werden vier einzelne Untergruppen unterschieden:

1. Kopfweh in Zusammenhang mit übermässiger Kohlehydrateinnahme — der Ausdruck « übermässiger bezieht sich auf die persönlichen Toleranzgrenzen. Dies deutet vielleicht auf einen angeborenen oder erworbenen Kohlehydratsstoffwechseldefekt hin.

2. Fälle, wo eine tierische Eiweisskost ausschlaggebend ist. Unter diesen Zweien wird die Hauptrubrik der Diätstörungen verstanden.

3. Fälle, die auf eine echte Magendarmtoxemie oder Bakteraemie zurückzuführen sind.

4. Fälle, die eine Beziehung zum Purinstoffwechsel erkennen lassen.

Für die Hauptursache der diatätisch bedingten Migräne halten sie eine Zufuhr von Kohlehydrat in dem Masse, dass der Körper sie nicht vollständig verarbeiten vermag. Jedoch konnten nach einem sorgfältigen Studium des Blutes und des Harnes keine Anhaltspunkte für diese Stellungnahme gefunden werden. Der Stuhl wies kein Manko in der Stärke oder Fettverdauung auf, der Urin zeigte weder Zucker noch Acetonkörper, und die physikalische Untersuchung des Verdauungstraktes ergab nichts Bemerkenswertes. Es blieb nur noch übrig den Blutzuckergehalt zu studieren.

Nach den oben angebenen Ergebnissen von *Curtis-Brown,* kommt der Häufigkeit gemäss, Kopfweh auf dem Boden einer tierischen Eiweisskost in nächster Linie. Vielen Patienten wurde entweder durch eine rein vegetabilische Nahrung, oder durch Ausschaltung gewisser Proteinkörper, namentlich Milch und Eier Erleichterung verschafft. Dieser Specifizität kommt die Möglichkeit eines anaphylaktischen Mechanismus zu, dabei ist noch anzuführen, dass die Hautreaktionen sich im grossen ganzen negativ herausstellten. *Balyeat* (4) wies darauf hin, dass Zeiträume mit gehäuften Migräneanfällen öfter Zeiträume folgen, die durch Hautstörungen ausgezeichnet sind.

Diejenigen Fälle, bei welchen der endgültige Beweis einer dahinter steckenden Toxaemie (intestinalen) oder Bakteraemie erbracht werden konnte, sind verschwindend selten, aber die Möglichkeit bleibt immer noch offen. Diesbezüglich führen die Autoren einen gewissen Fall an, der unerträgliche Schmerzen aufwies und 4—5 Tage auf maximaler Intensität blieb, mit 3—5 Kilogramm Körpergewichtverlust während dieser Zeit. Mit dem Schmerz gingen immer bedeutende systemische Symptome, wie Fieber, Nausea, Erbrechen, hartnäckige Verstopfung, vorübergehende Glykosurie, und höchst alkalische Stühle unmittelbar vor und nach den Anfällen einher. Dass unphysiologischer Eiweissabbau, eventuell mit Histaminbildung dabei mitspielt, liegt nahe. Jener könnte allenfalls auf die sympathischen und vasomotorischen Systeme, entsprechend der angiospastischen Theorie der Migräneerzeugung, einwirken.

Bei einer gewissen Anzahl von myalgischen oder arthritischen Anfällen konnten die Autoren ein infektiöses Moment ausschliessen, denn die Entfernung von verdächtigen infektiösen Foci katte keinen Einfluss auf die Stärke der Symptome. Dagegen brachte eine Purinfreidiät in einem Fall, bei welchem migränöses Kopfweh vorhanden war, Gelenk- und Kopfwehsymptome zum Verschwinden.

Im Zusammenhang mit specifischer Eiweisswirkung hat *Kennedy* (41) gewisse Erscheinungen gestörter Nerventätigkeit hervorgehoben, die als Folge lokaler Reaktionen im Nervensystem nach der Einspritzung verschiedenartiger Sera aufzufassen sind. Eine ähnliche Kette von Ereignissen soll in der Migräne und anderen paroxysmalen Störungen mitwirken. Die These wird aufgestellt, dass bei den betreffenden Individuen die respektiven Teile der verschiedenen Nervensysteme gegenüber specifischen Eiweissen besonders empfindlich sind, und dieser Mechanismus den Symptomen zugrunde liegt.

Eine Eosinophilie bei 31 aus 42 seiner migränösen Patienten wird von *Gaensseln* (32) dargetan, der dabei die Aufmerksamkeit auf die Häufigkeit derselben Erscheinung bei Asthma, Urticaria, und anderen allergischen Zuständen lenkte. Sich an dieselbe Gedankenfolge anschliessend, glaubt *Curschmann* (19), dass die Migräne in die Gruppe derjenigen Störungen einzureihen ist, welche auf einer angeborenen oder erworbenen, spezifischen Hyperallergie beruhen. In dieser Hinsicht soll die Migräne dem Asthma gleichzustellen sein. Experimentell glaubt *Dattner* (21) diese Theorie auf Grund der Tatsache erhärtet zu hoben, dass er durch Histamin- und Cholin-Verabreichung, und durch Teerinhalationen die Symptome der Migräne hervorrufen konnte.

Eine sehr umständliche Weiterentwicklung dieser Theorie vertritt *Bolten* (11), wie auch *Widal und Mitarbeiter,* die annahmen, dass die sensibilisierenden toxischen Agenzien kolloidaler Natur sind, und dass sie zum grössten Teil durch die Darmwand in den Körper gelangen. Viel weniger soll ein parenteraler Eintrittsweg in Frage kommen. Eine Hemmung der Fermenttätigkeiten mit konsequenterweise verzögertem Stoffwechsel soll hauptsächlich für die übermässige Produktion dieser natürlichen Toxine verantwortlich sein. Seiner Meinung nach ist die Lymphe und der von ihm sogenannnte intermediäre Stoffwechsel der springende Punkt. Auch Schilddrüse, sympathisches und chromaffines System nennt er Steigerer des klinischen Bildes.

Das bei Migräne nicht selten zu beobachtende Auftreten von flüchtigen Oedemen im Gesicht, wie am übrigen Körper, und andere ähnliche Erscheinungen, die mit der Annahme von Durchlässigkeitsveränderungen der Hirn- und Meningeal-Gefässe im Migräneanfall im Einklang stehen, veranlasste viele Autoren, V. *Struempel, Quincke* (68), die Migräne in die Reihe der exsudativen Diathesen zu stellen, und als Grundursache eine Anaphylaxie anzunehmen, ebenso wie bei Bronchialasthma und Urticaria. Desgleichen stellt *Müller* (55) die exsudativen Diathesen in den Vordergrund. Eines der wichtigsten Argumente war dabei, dass im Migräneanfall, der Liquordruck mehrfach erhöht gefunden wurde, und dass in einigen Fällen die Lumbalpunktion einen unmittelbaren, lindernden Einfluss ausübte. Er führt ferner als Beleg dafür an, dass künstlicher Druck auf den Plexus choroideus durch Lufteinblasung mit heftigen Schmerzen verbunden sei.

Die allergische Grundlage für die Migräne befestigte *Vaughan* (79) indem er bei 33 Patienten nach Ausschaltung von hautreaktionengebenden Speisen, eine Besserung in 10 Fällen beobachtete. Nach Desensibilisierung in diesen Fällen bekam er verhältnismässig gute Resultate. Er hob besonders hervor, dass es unbedingt notwendig sei, die Patienten auf lange Zeit hin vor Augen zu halten, denn viele Hautreaktionen erschienen erst 6—24 Stunden nach der letzten Einspritzung.

Zum Schluss sei hinzugefügt, dass nur eine beschränkte Anzahl von Patienten eine eindeutige Hautempfindlichkeit aufweist. Von diesen reagieren verhältnismässig wenige in spezifischer Weise gegenüber Nährmitteln, und zwar konnte bei den meisten die Diät auf einen einzigen Bestandteil ohne irgendwie die Anfälle zu beeinflussen, beschränkt werden. Zwangsläufig muss man zugeben, dass nur in einem geringen Prozentsatz ein allergischer Boden angenommen werden darf.

Wir wenden uns nun einer Betrachtung der innersekretorischen Drüsen zu, insofern sie auf die Migräne eine Wirkung haben dürfen. Von denen verdienen zwei besondere Erwähnung, und zwar die Keimdrüsen und die Hypophyse.

Seit Jahrhunderten ist das Zusammentreffen von migränösem Kopfweh mit der Menstruation und das Aufhören der Anfälle während der Schwangerschaft, Laktation, und, in den meisten Fällen, nach der Menopause, aufgefallen. Naturgemäss ist man bei Frauen zuerst auf die Idee gekommen, dass die Geschlechtsdrüsen im Spiel sein können, aber neuerdings machen es die Ergebnisse der Hodenbestrahlung wahrscheinlich, dass den männlichen Drüsen auch eine Rolle zukommt.

Nach sich mit diesem Gesichtspunkt befassenden Autoren, scheint eine gestörte Tätigkeit (Dysfunktion), der Geschlechtsdrüsen das Grundliegende zu sein. Diese soll entweder eine Aenderung in der eigenen Sekretion, oder in der Regelung über die anderen endokrinen Drüsen hervorrufen.

Bezugnehmend darauf bringen *Riley, Brickner* und *Kurznok* (64) wichtige Tatsachen über die Gegenseitigkeit der hypophysären und ovariellen Tätigkeit, und des migränösen Anfalls an. Dieselben Tatsachen müssen wir gelten lassen, aber die daraus gezogenen Schlüsse sind nicht nur cum grano salis zu nehmen, sondern grösstenteils widersprechend. Die Verfasser bestimmten bei 11 weiblichen und 2 männlichen Migränepatienten den Gehalt auf Prolan (Hypophysegonadanregende Hormon) und an Theelin (ovarielles Hormon) im Urin, und versuchten dies in Beziehung zu den Anfällen zu bringen. Im allgemeinen war die Menge des Theelins unter der Norm, aber eine eindeutige Beziehung zu den Anfällen liess sich nicht feststellen. Dagegen erschien Prolan im Harn etliche Tage vor dem Anfall und verschwand wieder während oder gleich nach dessen Einsetzen. Dies war auch regelmässig bei einem der Männer der Fall, aber nur unregelmässig bei dem anderen. Nach Zondek kommt Prolan gewöhnlich beim Manne überhaupt nicht vor. Interessant ist, dass bei zwei den Status hemicranius aufweisenden Leidenden die Ausscheidung des Prolans so gut wie ununterbrochen war. Experimentell gelang es bei sieben von neun weiblichen Patienten 4—12 Stunden nach der Einspritzung 2 cc. Folluteins (eines Prolanenthaltendes Hypophysenpräparats) Anfälle auszulösen. Bei normalen Menschen jedoch ruft Follutein nur selten Kopfweh hervor. Wir kommen nun zu den Schlüssen der Autoren. Diese heben hervor, dass Theelin normaler-

weise während des geschlechtsreifen Alters der Frau im Urin gefunden wird, wobei das Prolan von den Eierstöcken aufgefangen wird. Nach Einstellung der Ovarialtätigkeit erscheint letzteres im Urin, wie auch nach spontaner oder künstlicher Katamenie und während der Schwangerschaft. Dabei soll die Anwesenheit des Prolans vor dem Migränenfall entweder auf eine Hypophysenhyperfunktion oder ovarielle Hypofunktion hindeuten. Nebenbei gesagt, war in allen Fällen die Sella turcica unverändert.

Die Rolle der Hypophyse wird auch von *Hartung* (36) behandelt und zwar im Sinne eines Widerhalles der Theorie einer Vermittlung durch das sympathische Nervensystem. Darunter können wir hauptsächlich Symptomen gestörte Kreislaufverhältnisse verstehen. Hier sind auch die allgemeinen Symptomen der Migräne wie Hypertension, Diarrhöe, Blasenstörungen, und asthenischer Körperbau einzureihen; dagegen deutet er das Erbrechen und andere viscerale Erscheinungen als Folgen eines unmittelbaren Druckes der Hypophyse auf benachbarte cerebrale Gebilde. An dieser Stelle erwähnen wir noch die Angaben von *Wechsler* (80), der zeigte, dass Patienten Zeichen von Hyperthyroidismus, Hypoadrenalismus, oder Status Thymolyamphaticus aufweisen können.

Die entgegengesetzte Meinung vertreten *Hahn* und *Stein* (35), die die Pituitardysfunktiontheorie nicht anerkennen, sondern eine Beziehung zwischen Migräne und Dyskrasie der Gonaden aufstellen. Im gleichen Sinne, aber etwas vorsichtiger, drücken sich auch *Wechsler* (80), und *Stukowski* (69) aus.

An Anhängern einer mechanisch-hypophysären Theorie zur Erklärung der Migräne hat es auch nicht gefehlt. Jene ist wohl sehr verlockend und stützt sich auf die anatomischen Beziehungen zwischen Hypophyse, und angrenzenden Gebilden. Angenommen wird eine vorübergehende Anschwellung der Drüse, welche ihrerseits einen Druck auf den Sinus cavernosus und seine Nerven ausübt. So sollen die charakteristischen Symptome und Erscheinungen der ophthalmoplegischen und ophthalmischen Typen der Migräne entstehen. Die Druckwirkung soll noch dadurch verstärkt werden, dass die Hypophyse sich bisweilen infolge der Schwellung auslenken soll, was noch bei Individuen ausgeprägter sei, die normalerweise entweder eine zu grosse Hypophyse, oder eine zu kleine Sella turcica besitzen. Unter diesen Bedingungen spiele sich auf die Nerven und Blutgefässbestandteile des Sinus die entgegengesetzte Wirkung von zwei Gegenkräften ab, nämlich die angeschwollene Drüse einerseits, und die verhältnismässig unnachgiebigen, membranösen Wände der Fossa andererseits. Auf diese Weise sollen die kennzeichnenden, örtlichen Symptome der Migräne veranlasst werden. Die Vererblichkeit könnte allenfalls auch durch Familienverschiedenheiten in Grösse und Form der Sella erklärt werden.

Als fester Anhänger dieser Theorie, und Verfasser vieler Schriften über die Beziehung zwischen Migräne und Hypophyse, glaubt *Timme* (72), dass nicht nur auf die Gebilde des Sinus cavernosus eingewirkt wird, sondern dass auch danebenliegende Teile des Gehirns und Pyramidalenbahnen miteinbezogen werden können. Die vorübergehende Natur des Kopfwehs erklärt er durch Annahme einer spontanen « *Dekompression* » der Drüse. Auffallend häufig beobachtete er Erweiterung der Fundusvenen eines oder beider Augen. Andere Zeichen wie Polyurie, verminderten Blutzucker, übermässiges Wachstum, und das Auftreten von Akromegalie, die alle bisweilen

bei Migränepatienten vorkommen sollen, führte er noch an, um die Hypophysentheorie zu bestätigen.

Mit grosser Genugtuung beschreibt er einen von *Pitfield* (58) berichteten Fall eines jungen Mannes, der, Opfer unerträglichen bitemporalen Kopfwehs, plötzlich während eines besonders starken Anfalls momentane Aufhebung des Schmerzes erfuhr. Röntgenologisch konnte man eine Fraktur des Processus clinoideus posterior feststellen, welche vermutlich die Drüse entlastete und so zu einer Erleichterung der Symptome führte. Bezugnehmend auf diesen Fall hebt *Bassoe* (6) hervor, dass das Ganze auf einem Hypophysentumor hätte beruhen können; diesem sehe es eher ähnlich als einem migränösen Zustand.

Auch betont *Timme* (73), dass Bedingungen, welche die Hypophysendrüse stärker beanspruchen, wie Ueberanstrengung, Hunger, konzentrationerfördernde Arbeit, hochgradige Erschöpfung, und Menstruation, Migräneanfälle hervorrufen können.

Die Pituitarschwellungstheorie ist nach *Leopold-Levi* (45) mit Hinzufügung einer Kongestion der Drüse als Ursache für die Vergrösserung anzusehen. Dasselbe vertritt auch *Sedillot* (66), der, die schwer zu bewertende Angabe macht, dass er mit Hypophysenextrakt Erfolge in der Behandlung der Migräne erzielen konnte.

Die tatsächliche, anatomische Beziehung zwischen der Hypophyse und benachbarten Gebilden mit Berücksichtigung eines möglichen Einflusses auf nervöse Strukturen, wurde auf Grund von Befunden an Hunderten von Leichen von *Deyl* (24) eingehend untersucht. Die Obduktionen wurden an normalen und an migräneleidenden Individuen gemacht, mit besonderer Rücksicht auf den anatomischen Bau der Hypophyse. Nach sorgfältiger Messung des Abstandes zwischen der Drüse und den benachbarten Teilen stellte er fest, dass bei einer grossen Anzahl der Fälle der Pituitarkörper durch eine gut messbare Distanz von der Arteria carotis und dem Sinus cavernosus entfernt war. Hingegen fand er auch viele Beispiele, wo die Drüse in direktem Kontakt mit der Carotisbeuge lag; hierbei ergab sich die Möglichkeit eines reizendes Druckes auf den Sinus und seinen Inhalt. Ihm imponierte auch das eventuelle Zustandekommen einer einseitigen Verlegung der Hypophyse im Schädelinnern, was konsequenterweise einen Druck auf die Gebilde der betreffenden Seite nahebringt. So könnte man also den einseitigen Charakter des Migränekopfwehes erklären; und, in der Tat war ein hoher Prozentsatz der begeitenden Symptome unilateral. Ein wichtiges Argument ist die Tatsache, dass der Hypophysentumor der Akromegalie öfter Krisen aufbietet, welche in ihrem Wesen von den Migräneanfällen nicht verschieden sind. Wenn wir seinen Bericht näher untersuchen, finden wir, dass obigen anatomischen Anomalien nicht nur Migräne, sondern auch konvulsive Störungen, progressive Paralyse, Hysterie, und Melancholie zu Lebzeiten entsprachen. Aber wirklich ausschlaggebend ist, dass kein Patient, der ohne die genannten Symptomen war, eine bedenkliche Veränderung der Hypophyse auf dem Sektionstisch zeigte.

Weitere Beweise derselben Meinung gab *Paulus* (56) nach seinen ausgiebigen, röntgenologischen Studien der Basis cranii bei Migränepatienten an. Bei fünf Fällen glaubte er eine periostale Verbildung an der Schädelbasis als Grund für die Migräneanfälle gefunden zu haben. Die Störungen kamen hauptsächlich in der Gegend der Processi clinoidei vor. Er gab der Meinung Aus-

druck, dass bei Migränepatienten vielerlei Veränderungen in der Umgebung des Türkensattels nachgewiesen werden können, und hielt die intrakranialen Raumbeziehungen bei Erzeugung der Migräne für sehr wichtig.

Thomson (70) musterte eine Reihe von 25 an intermittierendem Kopfweh um die Menses leidende Patientinnen. Dieses Kopfweh hielt er für migräneartig. Radiologisch stellte er fest, dass 17 der Patientinnen abnormale Knochenformationen in der Regio sellae turcicae aufwiesen. Bei denselben waren in 9 Fällen die Ligamenta interclinoidale vollständig, und in zwei Fällen unvollständig verknöchert. Unter den 6 übrig bleibenden zeigten sich auch Zeichen vermehrter Knochenbildung in derselben Gegend. Der Verfasser fügt noch hinzu, dass bei allen derartigen Fällen das Diaphragma sellae eine überdurchschnittlich starke Entwicklung hat. Es glückte ihm zwei Beispiele einer abnormalen interclinoidalen Verknöcherung bei einer Mutter und ihrer Tochter röntgenologisch festzustellen.

Obgleich er sich auch der Pituitartheorie der Migräne anschliesst, glaubt *Kast* (39), dass das Kapitel nicht so einfach beendet werden darf. Den akuten Anfall fasst er als « *Pituitarkrise* » auf, welche entweder durch mechanische Vergrösserung oder Funktionsstörungen der innersekretorischen Gewebe der Drüse ausgelöst werden kann. Bei disponierten Patienten sollen auch geistige oder körperliche Ermüdung eine sehr wesentliche Rolle spielen. Es fiel ihm auf, dass bei solchen anfälligen Patienten eine gewisse Aehnlichkeit mit dem Status epilepticus, nämlich, das fast stetige Vorhandensein starker allgemeiner Erschöpfung, besteht.

Noch eindeutiger drückt sich *Plavek* (59) aus, der auch die Symptome der ophthalmoplegischen und ophthalmischen Typen auf eine Raumverdrängung zurückführt. Darunter versteht er alle Symptome wie die Einseitigkeit der Störung, die Stauung der Venen der Sklera, Retina, und Augenlider, und selbst die örtlich beschränkten, paralytischen oder paretischen Zeichen. Die begleitenden Skotomata, Scintillationen, und ähnliche optische Erscheinungen liessen sich gut durch Druck auf den Tractus opticus, auf das Chiasma opticum oder allenfalls durch lokale Kreislaufbehinderung erklären. Obiges wäre weitgehend durch das Vorkommen der gleichen Symptome bei Hypophysentumoren bestätigt.

Wenn wir zu der Bewertung der Hypophysentheorie schreiten, müssen wir zugeben, dass sie sehr anlockend ist, denn ein Druck auf die Wände der Pituitarfossa könnte leicht Kopfweh, Nausea und Erbrechen veranlassen. Optische Kreuzung und Bahnen sind räumlich nahegelegt, und gäben eine Einwirkung auf sich mit optischen Symptomen kund. Auch die Arteria carotis und ihre Zweige sind leicht zugänglich und eine Kompression deren könnte zu den mit der Grosshirnrinde verbundenen Erscheinungen führen. Die wichtigen, begleitenden, vegetativen Störungen könnten offensichtlich auf Quetschung des dritten Ventrikels beruhen.

Wie diese Theorie auch überzeugend klingen mag, so weist sie doch gewisse Mängel auf. Zunächst kann man nicht so ohne weiteres über die häufige, elektive Mitgenommenheit des Nervus oculomotorius und die verhältnismässig seltene der Nervi abducens und trochlearis hinwegsehen. Dann bleibt noch die Frage offen, warum die quasi pathognostischen Skotomata der ophthalmischen Migräne bei sonstiger Druckwirkung auf die optischen Organe überhaupt nie vorkommen.

Im übrigen bleibt das Allerwichtigste, die Ursache der angenommenen intermittierenden Anschwellungen der Hypothese, nach wie vor ungelöst.

Auch eine Druckwirkung, aber diesmal vonseiten der Cerebrospinalflüssigkeit, wird als Erklärungsmechanismus von verschiedenen Autoren aufgeworfen. Hier soll es sich besonders um absolute oder relative Veränderungen in der Grösse der die verschiedenen Hirnhöhlen verbindenden Foramina handeln. Für besonders wichtig hält *Spitzer* (67) eine Stenose des Foramen Monroii. Der Mechanismus soll in einer örtlichen Vermehrung des Intraventrikular-Drucks bestehen, welch letzterer die Symptome des Migräneanfalles auslösen soll; dies geht so weiter, bis das in Frage kommende Hindernis überwunden wird und nun findet ein Druckausgleich statt, der raschestens die Erscheinungen zum Verschwinden bringt.

An die Hirnflüssigkeitsvermehrungstheorie glaubt auch *Mingazzini* (49), der die Störung aber als innersekretorisch bedingt auffasst. Die endokrine Dysfunktion soll eine vorübergehende und intermittierende Vermehrung der Absonderung der Cerebrospinalflüssigkeit hervorrufen, möglicherweise mittels einer Hypersekretion des Plexus choroideus. Bei einer Reihe von 47 Fällen fand er eine ständige Vermehrung des Lumbaldruckes. Die Lumbalpunktion wurde bei allen Fällen, ausser acht, von einer vorübergehenden Exacerbation mit nachträglicher, bedeutender Verbesserung gefolgt, welche den Status quo innehielten. Dagegen konnte *Kerppola* (43) bei fünf Patienten während der Anfälle nur Werte für den Lumbaldruck feststellen, die innerhalb der normalen Grenzen lagen. Darunter befand sich ein ungeklärter Fall von erhöhtem Eiweissgehalt Diese Ergebnisse geben noch mehrere andere Autoren an.

Ausgehend von obigen Gesichtspunkten stellte *Fenton* (30) den Ausdruck « *cerebrales Glaukom* » auf, welches sich besonders auf gestörte Druckverhältnisse im Thalamus beziehen soll. Die meisten Verfasser schliessen sich insofern an, als sie annehmen, dass eine mechanische Ursache die so oft auftretenden Hemianopsie und Skotomata erklären könnte.

Eine weniger beliebte Abart der zentralen Theorie wird von *Moebius* (50) und *Krafft-Ebing* (44) vertreten. Sie besagt, dass Adhaesionen zwischen Dura und Hirnrinde für alle Phänomene schuld seien. Die meisten Verfasser betrachten diese Ansicht als nicht stichhaltig, nicht einmal für das Verständnis des Kopfwehes, denn den Störungen der vegetativen Funktionen und dem unbeständigen Charakter wird nicht dadurch Genüge getan.

Es verdient nun auch die Auffassung Erfwähnung, dass alle Symptome auf Reizung in den niedrigeren infraktorticalen motorischen und sensorischen Niveaux basieren. Demzufolge bedeute ein Schmerz im Gesicht eine abnormale Reizung des sensorischen Kerns des Trigeminus; das Schwindelgefühl eine Störung der Vestibularkerne; die respiratorischen Kreislauf- und Magendarmerscheinungen eine Reizung des Vaguskernes.

Noch eine Anschauung, die sich einer ansehnlichen Beliebtheit erfreut, spricht von einer reflektorischen Erregung als Folge irgendeiner Reizung an einer x-beliebigen Stelle des Körpers. Diese Theorie musste eine ziemliche Einschränkung erfahren, indem nur Augenanstrengung sich als möglicherweise geeignetes, auslösendes Moment denken liesse. Diese soll Augenschmerz mit scintillitierenden Skotoma als merkenswerter Folge veranlassen. Interessanterweise sind die verschiedenen Autoren über den Sitz der reflektorischen Erregung keineswegs einig. Als Beispiele der verschiede-

nen vermuteten Sitze seien erwähnt die Peripheralnerven des Auges *(Proirry)*, der Thalamus *(Airy, Förster, Liveing)* und der Grosshirnkortex *(Fere* und *Siegrist,* und die meisten anderen Verfasser) (34). In einer gewissen Anzahl der Fälle lässt sich zwar ein solcher Zusammenhang denken, aber jene ist verhältnismässig klein und wir finden auf der einen Seite viele Migräneleidende, die keine Augenbeschwerden haben, andererseits eine ganze Menge mit jahrelang dauernden Zeichen von Brechungsfehlern oder Augenanstrengung, die keine Spur von dem die Migräne kennzeichnenden Kopfweh aufweisen.

Die letzte Theorie, die wir abhandeln wollen, leitet den migränösen Zustand auf Störungen im Rahmen des Duodenum-Leberkomplexes her. Neuerdings hat sie sich sehr stark eingebürgert. *Huntsinger* und *McClure* (48) gelang es durch Röntgenuntersuchungen Abnormitäten der Duodenalfunktion wie Stauung und Anti-Peristaltik bei 21 aus 28 untersuchten Individuen nachzuweisen. In diesem Zusammenhang halten die Verfasser eine Dysfunktion der Leber, besonders in Bezug auf den Lipoidstoffwechsel, für sehr wichtig, und zwar zeigten 64 von 72 Patienten, deren Duodenalgalle geprüft wurde, irgendwelche Verstösse. Nun wählten sie 29 Fälle aus und konnten bei 18 eine Heilung für Zeiträume von drei Monaten bis zur vier Jahren herbeiführen; bei den übrigen erfuhren sechs eine Besserung, fünf blieben unbeeinflusst. Bei den Fällen, wo die eingeschlagene Behandlung sich als wirksam erwies, wurde auch der Abnormität der Duodenalgalle abgeholfen.

Als weiterer Arbeiter auf diesem Gebiet beschränkte sich *Diamond* (25) auf eine Betrachtung des Gehaltes des Blutes an Absonderungsprodukten der Leber. Seine Patientenreihe bestand aus 21 weiblichen und 14 männlichen Individuen, die alle Nausea, Erbrechen, anscheinend gastrische Krisen, gallenblasekrankheitähnliche Schmerzen, und häufig biliöse Anfälle aufboten. Bei dreien war es so weit gekommen, dass die Betreffenden einer Operation unterzogen worden waren, natürlich befundlos und erfolglos. Bei 91 v. H. der Fälle ergab sich ein latenter Ikterus mit Bilirubinretention von 1 bis 5 Einheiten. Dies entspricht 1/250,000 Bilirubin, welches als die obere Grenze des Normalen angesehen wird. Auch die van den Bergh Ablesewerte waren stetig erhöht, sowie das Uribilinogen (von einer 1/35 Verdünnung zu einer 1/200 Verdünnung), mit den höchsten Ziffern in den Fällen mit einer starken Bilirubinretention. An Hand dieser Befunde, die während und ausserhalb der Anfälle konstatiert wurden, wurde eine dauernde Leberveränderung angenommen. Diesen Typ von Migräneleidenden bezeichnet Diamond als den der «hepatischen Migräne». Er führt noch an, dass der Urobilinogengehalt am niedrigsten bei den einfachen Hemikranien gefunden wurde, etwas höher bei der Gruppe mit Magendarmstörungen und am allerhöchsten bei den Fällen, die sich unter Abdominalmigräne einreihen liessen.

Einige Autoren, darunter *Haug* und *Woehrmann* (37), betonen besonders den Beweis ex juvantibus, welcher durch den Erfolg der Duodenallavage gebracht wird. *Chiray* und *Triboulet* (16) war es auch geglückt, eine bedeutende Besserung des migränösen Zustandes nach unmittelbarer Einführung von Magnesiumsulphat in den Zwölffingerdarm durch eine Duodenalsonde zu erzielen.

Aber, wie bei all den anderen besprochenen Theorien, gibt es manche namhaften Forscher, die die Rolle des Leber-Duodenumkomplexes anzweifeln. Nach ihren Ergebnissen sind nämlich die Grundlagen der Erklärungsweise gar nicht einwandfrei, das heisst, bei vielen ihrer Fälle entsprachen die Werte für die van den Bergh und Urobilinogenreaktionen durchaus dem Normalen. Wenn wir weiterhin berücksichtigen, dass die hohen Bilirubinablesewerte nur bei den Fällen mit Gallen-, Gastrointestinal- oder Leberstörungen vorkommen, wird es klar, dass die Theorie doch nicht auf ganz sicherem Fuss steht.

Zusammenfassend, haben wir folgende pathogenetische Erklärungen für den Mechanismus der Erzeugung des hemikranischen Krankheitsbildes nachstehend hervorgehoben.

1. die vaskuläre Theorie, welche eine Vasokonstriktion nach Art eines Angiospasmus annimmt;
2. eine allergische Grundlage;
3. eine gestörte Endokrinfunktion;
4. einen Druck auf die umliegenden Gebilde von Seiten der Hypophyse;
5. einen zentralen Ursprung;
6. die Theorie einer reflektorischen Erregung, und,
7. die Ansicht, dass eine Stase im Leber-Duodenalkomplex verantwortlich zu machen ist.

Wie wir im Laufe dieser Dissertation gezeigt haben, hat man für jede der angeführten Theorien Bedenken erhoben.

Zum Schluss halten wir es für angebracht, zu sagen, dass diejenige einzelne Theorie, die am vollständigsten allen Manifestationen des Migränebildes Rechnung trägt, diejenige ist, die eine Vasokonstriktion annimmt. Dies kann man leicht einsehen, wenn man die vorübergehende Art und Weise der Symptome, und die einwandfrei erwiesenen Kreislaufstörungen im Kopfe und anderen Körperteilen, begleitet von dem mannigfältigsten Zeichen einer gestörten Sympathikustätigkeit, wie Bullae, Erythema, lanzierenden Schmerzen, und Diaphorese, bedenkt. Wie wertvoll jedoch diese Theorie für das Verständnis der Migräne sein mag, bleiben zweifelsohne gewisse Lücken übrig, die nicht abgeklärt werden. Wie man gegenwärtig festgestellt, neigen eine grosse Anzahl der Verfasser dahin, dass die Vasomotor- und Endokrinentheorie zu vereinbaren sei. Darauf bezüglich nimmt man an, dass «ein unbeständiges autonomes Nervensystem vorliegt, welches sehr leicht und über alle Massen auf Schwankungen im Hormonenspiegel reagiert.»

Es ist mir eine angenehme Pflicht, auch an dieser Stelle Herrn Prof. Doktor R. Bing für die Ueberlassung des Themas und für die Anregungen bei der Arbeit meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

(1) ALLAN. — Inheritance of Mig., Arch. Int. Med., 42:590, October 1928.
(2) ALLAN. — Sex Ratio in Mig., Arch. Neurol, and Psychiat., 27:1436, June 1932.
(3) BALL. — Relation of allergic diseases to Mig., Am. J. Med. Sc., 173:781-788, June 1927.
(4) BALYEAT. — Food allergy with special reference to eszema, urticaria, and migraine, J. O. Oklahoma M. A., 22:42, February 1929.
(5) BASSOE. — Mig., J. A. M. A., Agu. 19, Pg. 599, 1933.
(6) BASSOE. — Migraene, M. Clin. North America, 7:519, Sept. 1933.
(7) BERENCZY. — Ueber die Veränd. K. und Ca im Serum unter Einwirkung von Ca bezw. Parathyroidea, Klin. Wochenschr., 9:1213—1217, 1930.
(8) BERGER. — Zur Pathogenese der Hemikranie, Virchows Archiv. 59, Heft 3 und 4, 1874.
(9) BILLIGHEIMER. — Ueber Wirkung und Zusammenhänge von Ca und Digitalis, Klin. Wchnschr., 8:724—6, 1929.
(10) BING. — Migraine, A Textbook of Nervous Dis, Rebman Co., New York, 1915.
(11) BOLTEN. — Ueber Genese und Behandlung der exsudativen Paroxysmen (Mig., Asthma, Quincke'sche Krank., usw.), Abhandl. a. d. Neurol., Psychiat., Psychol., und ihre Grenzgebl., Heft 31, 1925.
(12) BROWN. — Role of diet in Mig., J. A .M. A , 77:1396—99, Oct. 1921.
(13) BRUNNER. — Zur Casuistik der Path. des Symp., Petersburger Med. Zeit. N. F., Bd. 2, S. 260.
(14) BUCHANAN. — Mendelianism of Mig., Med. Record, Nov. 13, 1920.
(15) CHALMERS. — Ocular signs of Mig., Bristol Med.-Clin. J., 43:29, 1926.
(16) CHIRAT-TRIBOULET. — Therapy of Biliary Mig., Gaz. Med. de France, No 11, 271—75, June 1930.
(17) CURSCHMANN. — Kopfschmerz u. Mig., Münch. Med. Wchschr. 69 ,No 51, S. 1717—50, 1922.
(18) CURSCHMANN. — Kopfschmerz, Mig., In Hand. der inn. Med. (Mohr und Staehlin), 2 Auf. Bd. 5, pp. 1374—96.
(19) CURSCHMANN. — Zur Frage der allerg. Mig., Nervenarzt, 4:71—75, 1931.
(20) CUSHING. — Cleveland Med. Sur., 9:827, 1910.
(21) DATTNER: Ueber Migraenetherapie, Wien. Klin. Wchnschr., 43:169—471, 1930.
(22) DAVANZO. — Calcio e funzione Ovarica, Abstr. Ber. u. d. ges. Physiol. u. exper. Pharm. Abt. B., 51:5553, 1929—1930.
(23) DENESCHAN und BONHOMME. — Two cases due to duodenal stats, Bull. et mem. Soc. Med. hop. de Paris 1:363—369, March. 11, 1935.
(24) DEYL. — 16. Congrès international de Méd. Paris, 1900.
(25) DIAMOND. — Path. of Mig , Med. Record, 139:631—38, June 1934.
(26) DOELLKEN. — Zur Therapie und Path. der Mig., Muench. Med. Wchnschr., February 17, 1928.
(27) DU BOIS-REYMOND. — Archiv für Anat. u. Physiol. S. 461, 1860.
(28) EHLERS. — Acta. Psych. et Neurol. 3:219, 1928.
(29) ELY. — Migraine-Epilepsy-Syndrome, Arch. Neurol. and Psychiat., 24:943, November 1930.
(30) FENTON. — Differentiation between ophthalmic and sinus headaches, Ann. Otol , Rhin., and Laryng., 36:1000—18, 1927.
(31) FLATEAU. — Die Migrane, Berlin, J. Springer, 1912.
(32) GAENSSELN. — Die Eosinophilie bei der Mig , Med. Klin., 17:1202, 1921.
(33) GAISBOECK. — Bemerkungen Ca - Miose, Naunyn - Schmiedebergs Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 141: 379—380, 1929.
(34) GOULD. — History and etiology fo Mig., J.A.M.A., 31, Jan. 16, 23, 1904.
(35) HAHN und STEIN. — Zur Path. und Ther. der Mig., Deut. Zeits. f. Nervenh., 99:503—507, 1925.
(36) HARTUNG. — Endocrine factors in Mig., Med. J. and Rec., 132:497, Nov. 1930.
(37) HAUG und WOEHRMAN: Die Gallenwegserkrankungen und Mig., Deut. Med. Wchs , 56:1085—87, Juni 1930.

(38) KAMMERER. — Ueber Path. und Ther. der Mig., Muench. Med .Wchn. 72:633, April 17, 1925.
(39) KAST. — Headache from viewpoint of internist, Bull. N. Y. Acad. Med., 1:149, June 1925.
(40) KEHR. — Zur historischen Entwicklung der Lehre vom Kopfschmerz, Frieburg, Hochneuther, 1905.
(41) KENNEDY. — International Clinic, 3:200, 1931.
(42) KENNEDY. — Symptom of focal brain edema, N. Y. State J. Med., 33:1254—1258, November 1, 1933.
(43) KERPPOLA. — Monatschr. f. Psychiat., u. Neurol., 51:83, 1926.
(44) KRAFFT-EBING. — Ueber Himikranie, Arb. a. d. Gesamt - geb. d. Psychiat. u. Neuropath., Heft 1, 111—132, 1897.
(45) LEVI, LEOPOLD. — A propos des migraines hepato-hypo-physaires, Bull. et mem. de Paris, 474—75, 1928.
(46) LIVEING. — On Megrim, Sick - headache, and some allied disorders, London, J. and A. Churchill, 1873.
(47) MACHAY. — Ophthalmoplegic Mig., Amer. J. Ophth. 12:889—895, 1929.
(48) MC CLURE and HUNTSINGER. — Observations of Mig., Boston m. and S. J., 196:270, Feb. 17, 1927.
(49) MINGAZZINI. — Policlinico, 24:269, July 1917.
(50) MOEBIUS. — Die Migräne, in spez. Pathol. und Ther. von H. Nothnagel V. 12, Teil 2, 108, 1894—97.
(51) MOELLENDORFF. — Ueber Hemikranie, Archiv. f. path. Anat. Bd. 41. S. 385.
(52) MOLONEY: Etiology of Mig., Arch. Neurol. and Psychiat., 19:684, April 1928.
(53) MUCK. — Ueber das Wesen der Hemicrania sympathico — tonica, Muench. Med. Wchnschr., 71:1749, 1924.
(54) MUCK. — Hyperventilationsmig., Muench. Med. Wchnschr., 73:982, 1926
(55) MUELLER. — Lie Lebensnerven, Julius Springer, Berlin 1924.
(56) PAULIAN. — Neue Beiträge zum Studium der Mig., Spital-ul, 45:188, 1925.
(57) PERITZ. — Zur Path. u. Ther. der Kopfschmerzen, Medl. Klin., 23:1169—1174, 1927.
(58) PITFIELD. — Spontaneous fracture of post. clinoids, J.A.M.A., 90:457, Feb. 11, 1928.
(59) PLAVEC. — Deutsche Zeitschr. für Nervenheilkunde, 32:H. 2,3, 1907.
(60) POPOVICIU und POPESCU. — Beiträge zum Tetanieproblem, Ztschr. f. d. ges. exper Med., 69:1—13, 1929—30.
(61) REDLICH. — Migräne und Epilepsie, Wiener Klin. Wchnschr., 1926.
(62) RICHTER. — Zur Frage der Path. der Migräneanfall, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u Psychiat., 97:387—423, 1925.
(63) RILEY. — Migraine, In Nelson's loose — leaf medicine, V. 6, p. 647—648v, 1933.
(64) RILEY, BRICKNER, KURZNOK — Endocrine study in mig., J. Nerv. Ment. Diseases, 77:516, May 1933.
(65) ROTHLIN: Experimentelle Untersuchungen über Resorption und Wirkungsweise des gluconsauren Ca, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. 70:634—57, 1930.
(66) SEDILLOT. — Quel est le Substratum anatomique de la Migraine?, Monde Medl, 39:1075—84, 1929.
(67) SPITZER. — Ueber Mig., Jena, G. Fischer, S. 119, 1901.
(68) STRUEMPELL. — Lehrbuch d. spec. Path. u. Ther. inn. Krankheiten, 25. Auglage, Leipzig, Vogel 2B, 1926.
(69) STUKOWSKI. — Die Behandlung der Migräne mit Thelygan, Muench. Med. Wchnschr., 72:543, 1925.
(70) THOMSON. — Intermittent Headache (especially at menst; abnormalities of sella turcica), Lancet, 2: 229—235, July 30, 1932.
(71) TILNEY. — Headache and Migraine, Bull. N.Y. Acad. of Med., 6:69, Feb. 1930.
(72) TIMME. — Discussion of Migraine, Brit. M. J., 2:771, Oct. 30 1926.
(73) TIMME. — Lectures on Endocrinology, Brit. Med. Jr., 2:197, July 31, 1926.
(74) TITAJEW und UNIK. — Ueber die Bedeutung von Ca und K für die Erregbarkeit der Vasomotoren, Pflügers Archiv. f. d. ges. Physiol., 223:78—91, 1930.
(75) VALLERY-RADOT und BLAMOUTIER. — Syndrome de vasodilatation hémicéphalique d'origine sympathique, Bull. et mem. Soc. de Paris, 3s., 49:1488—93, 1925.
(75) VALLERY-RADOT und HAMBURGER. — La crise migraineuse est-elle d'origine sympathique?, Presse med., 42:1681—82, Oct. 1934.
(77) VALLERY-RADOT. — Sur la pathogénie de Migraine, Rev. Neurol., pt. 1. 32:881—922, 1925.

(78) VAN LEUUWEN und ZEYDNER. — Brit. Jour. Exper. Path., 3:282, 1922.
(79) VAUGHAN. — Allergic Migraine, J.A.M.A., 38:1386, 1927.
(80) WECHSLER. — Migraine, A Textbook of clinical Neurology, Phil., Saunders, 1927.
(81) WEISSMAN-NETTER. — Equilibre acide — base et Migraine, Compt, rend. Soc. de Biol., 92:341—342, 1925.